

Atención integral y manejo del paciente con hemofilia en el contexto de la pandemia de COVID-19

Mónica Lozano-Garcidueñas^{1*}, Carlos Martínez-Murillo², Berenice Sánchez-Jara³, Faustino Leyto-Cruz⁴, Elio A. Reyes-Espinoza^{5,6}, Janet M. Soto-Padilla⁷, Aida M. Moreno-González⁸, Yanet Ventura-Enríquez⁹, Alvaro Campos-Cortés¹⁰, Lourdes L. González-Pedroza¹¹, Victoria Flores-Villegas¹², Ma. Guadalupe Ortiz-Torres³, José L. López-Arroyo^{13,14}, Laura Villareal-Martínez¹⁵, Victor Cruz-Hernández¹⁶ y Jorge Trejo-Gómora¹⁷

¹Departamento de Hematología Pediátrica, Hospital General de Zona N.º 14, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hermosillo, Sonora.; ²Departamento de Hematología, Unidad 111D, Hospital General de México Eduardo Liceaga, Ciudad de México; ³Departamento de Hematología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México; ⁴Departamento de Hematología, Hospital Regional Adolfo López Mateos, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México; ⁵Departamento de Hematología Pediátrica, Hospital General de Zona N.º 1, IMSS, Durango, Durango.; ⁶Departamento de Hematología Pediátrica, Centro Estatal de Cancerología, SSA, Durango, Durango.; ⁷Departamento de Hematología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.; ⁸Departamento de Hematología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ⁹Departamento de Hematología, Centro Médico Naval, Ciudad de México; ¹⁰Departamento de Hematología, Hospital Central Militar, Ciudad de México; ¹¹Departamento de Hematología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ¹²Departamento de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; ¹³Departamento de Hematología, Hospital General de Zona N.º 35, IMSS, Ciudad Juárez, Chihuahua.; ¹⁴Departamento de Hematología, Hospital General de Zona, ISSSTE, Ciudad Juárez, Chihuahua.; ¹⁵Departamento de Hematología Pediátrica, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.; ¹⁶Departamento de Hematología, Hospital General de Oaxaca Dr. Aurelio Valdivieso, SSA, Oaxaca, Oaxaca.; ¹⁷Dirección, Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, Ciudad de México. México

Resumen

El espectro clínico de la hemofilia severa ha evolucionado a lo largo de la historia desde una condición catastrófica y altamente fatal a principios del siglo xx, hasta un trastorno crónico y «manejable» en las últimas décadas, gracias a los notables avances en el tratamiento alcanzados en los últimos 40 años, avances impulsados y reforzados por algunas experiencias catastróficas pasadas, como lo fue el desastre biológico en la década de 1980 debido a infecciones virales fatales transmitidas por trasfusión, como hepatitis y virus de la inmunodeficiencia humana/sida, a partir de lo cual la aparición de nuevos agentes infecciosos son una preocupación constante para la comunidad de hemofilia, como lo es actualmente el caso al que nos enfrentamos con la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019, que ha creado una situación extremadamente desafiante para los miembros de la comunidad mundial de trastornos hemorrágicos. Ante esta pandemia han surgido interrogantes sobre la posibilidad de si los pacientes con hemofilia tendrán mayor riesgo de infección y si la deficiencia de factor y su tratamiento podrían influir en las manifestaciones de la infección, su curso natural, tratamiento y complicaciones; aunado a la preocupación de que parece claro que la pandemia actual tendrá consecuencias definitivas sobre el manejo de la hemofilia en todo el mundo. Tales interrogantes han dado lugar a la revisión de la literatura, guías, consensos de expertos, incluyendo las recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, en un intento de responder a dichas interrogantes, generando así tanto pautas para la atención como ampliando algunas de ellas, impulsando el desarrollo de nuevos protocolos de investigación.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia. Pandemia. COVID-19. Recomendaciones.

Correspondencia:

*Mónica Lozano-Garcidueñas

E-mail: monilozanog@gmail.com; carlosmtzmurillo@gmail.com

0016-3813© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-09-2020 Gac Med Mex. 2021;157(Supl 3):S90-S103

Fecha de aceptación: 09-02-2021

Disponible en PubMed

DOI: 10.24875/GMM.M21000484

www.gacetamedicademexico.com

Comprehensive care and patient management with hemophilia, in the context of COVID-19 pandemic

Abstract

The clinical spectrum of severe hemophilia has evolved throughout history from a catastrophic and highly fatal condition in the early 20th century to a chronic and “manageable” disorder in recent decades, thanks to the remarkable advances in treatment achieved. in the last 40 years, advances driven and reinforced by some past catastrophic experiences, such as the biological disaster in the 1980s due to fatal viral infections transmitted by transfusion, such as hepatitis and HIV/AIDS, from which, the appearance of new infectious agents are an ongoing concern for the hemophilia community, as is currently the case facing us with the coronavirus disease 2019 pandemic, which has created an extremely challenging situation for members of the global bleeding disorders community. Faced with this pandemic, questions have arisen regarding the possibility of whether patients with hemophilia will have a higher risk of infection and whether factor deficiency and its treatment could influence the manifestations of the infection, its natural course, treatment and complications; coupled with the concern that it seems clear that the current pandemic will have definitive consequences on the management of hemophilia around the world. Such questions have led to a review of the literature, guidelines, and expert consensus, including the recommendations of the World Federation of Hemophilia, in an attempt to answer these questions, thus generating both guidelines for care, and expanding some of them, promoting the development of new research protocols.

KEY WORDS: Hemophilia. Pandemic. COVID-19. Recommendations.

Introducción

La hemofilia ha sido catalogada históricamente como una enfermedad hemorrágica mortal en las formas graves, pero actualmente con excelente pronóstico general, gracias a los notables avances en el tratamiento alcanzados en las últimas cuatro décadas, incluyendo concentrados de factores de coagulación (CFC), derivados de plasma o recombinantes, productos de vida media extendida, así como las terapias innovadoras, nuevas moléculas de terapia no sustitutiva), como el emicizumab (y en investigación el fitusirán y el concizumab), además de significativos avances en terapia génica. De esta manera, el espectro clínico de la hemofilia severa ha evolucionado a lo largo de la historia desde una condición catastrófica y altamente fatal a principios del siglo xx hasta un trastorno crónico y «manejable» en las últimas décadas.

Más allá de estos éxitos y reforzado por experiencias pasadas, como lo fue el desastre biológico en la década de 1980 debido a infecciones virales fatales transmitidas por trasfusión, como hepatitis y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida, la aparición de nuevos agentes infecciosos son una preocupación constante para la comunidad de hemofilia. Tal es el caso que enfrentamos con la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que ha creado una situación extremadamente desafiante para los

miembros de la comunidad mundial de trastornos hemorrágicos, en un mundo donde la atención básica para muchos es un desafío diario, las restricciones impuestas para ellos por la COVID-19 han hecho las cosas aún más difíciles.

La aparición de la nueva infección por coronavirus que ocurrió en Wuhan China en diciembre del 2019 resultó en una epidemia que se ha expandido rápidamente para convertirse en una de las amenazas a la salud pública más importantes en los últimos tiempos. Este coronavirus, recientemente emergente, se denominó inicialmente 2019-nCoV y posteriormente SARS-CoV-2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave), la enfermedad que produce ha sido denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) COVID-19. El surgimiento del nuevo SARS-CoV-2 ha atraído la atención mundial y la OMS ha declarado la COVID-19 una emergencia de salud pública de interés internacional, siendo una llamada urgente, al más alto nivel, para que la comunidad internacional inicie un esfuerzo coordinado global para detener el brote, que requiere fuerte respuesta de salud pública, compromiso político de alto nivel y fondos suficientes.

La creciente contención y movilización de hospitales para tratar pacientes infectados con SARS-CoV-2 en todo el mundo hará que el acceso a los centros de tratamiento sea difícil, si no imposible. Esto puede tener consecuencias en el seguimiento médico, consultas de evaluación, tratamientos específicos (inducción de tolerancia inmune), programas de educación

terapéutica y procedimientos diagnósticos que incluyen pruebas de laboratorio.

La pandemia no es a corto plazo. Las medidas actuales de contención apuntan a disminuir la tasa de nuevas infecciones. Es imposible estimar en la actualidad cuántos pacientes con hemofilia (PcH) específicamente tienen riesgo de infección y si su deficiencia de factor y su tratamiento podrían influir en las manifestaciones de la infección, su curso natural, tratamiento y complicaciones. Sin embargo, parece claro que la pandemia actual tendrá consecuencias definitivas, directas o indirectas, inmediatas o tardías, sobre el manejo de la hemofilia en todo el mundo. En este contexto, parece positivo tratar de identificar estas posibles consecuencias para poder gestionar los desafíos actuales y anticipar grandes desafíos a largo plazo.

En este contexto, con base en la revisión de recomendaciones de los diferentes grupos de expertos, incluyendo la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), establecemos las siguientes recomendaciones.

Medidas específicas para reducir la exposición al SARS-CoV-2 en pacientes con hemofilia

- Reducir al mínimo el contacto y exposición con toda persona, incluso si se consideran de bajo riesgo, y con los niños es la mejor manera de prevenir la infección. El refugio en el hogar y el distanciamiento social son las herramientas más importantes.
- Promoción de las medidas necesarias para reducir la exposición a personas con COVID-19 en PcH, en especial si cuentan con alguna comorbilidad (enfermedad cardiovascular, hipertensión, obesidad, diabetes, VIH, edad avanzada), o que reciban esteroides u otros fármacos potentes supresores del sistema inmunitario.
- Minimizar la necesidad de visitar a profesionales de la salud en hospitales o consultorios, mediante la promoción y gestión de la entrega domiciliaria de los factores de coagulación en los diferentes sistemas de salud existentes en nuestro país, para la continuidad del tratamiento profiláctico y a demanda (garantizando la dosis para al menos un evento hemorrágico agudo).
- La atención no urgente y las cirugías programadas deberán posponerse.
- En la medida de lo posible solicitar a los pacientes que acudan a su cita de valoración sin

acompañantes, para reducir el riesgo de contagio y diseminación de la infección.

- Reducir tiempos de espera, recomendando a los pacientes no llegar antes de su cita.
- La mejor manera de prevenir la infección es evitar exponerse a cualquier fuente de transmisión, requiriéndose la promoción de medidas higiénicas específicas, como: lavarse las manos regularmente con jabón (por al menos 20 s), utilizar desinfectante de manos (como alternativa del agua y jabón), evitar tocarse cara, ojos, nariz y boca, uso de cubrebocas, limpiar y desinfectar objetos y superficies que se tocan con frecuencia, no aerosolizar la tos (cubrir tos o estornudo con la parte interior del codo), mantener una distancia de al menos 1.5-2 metros de otras personas y permanecer en casa si se sintiera enfermo(a) son clave para prevenir la transmisión del coronavirus.
- Informar a los pacientes que deben reportar al personal sanitario de la unidad si tienen síntomas/signos de infección respiratoria aguda, incluso de ser posible antes de acudir al hospital.
- Colocar dispensadores con preparados a base de alcohol para la higiene de manos, pañuelos desechables para la higiene respiratoria y contenedores de residuos con bolsa plástica

Vacunación contra COVID-19 para personas con hemofilia u otros trastornos hemorrágicos hereditarios

En intento de contener y erradicar el COVID-19, la OMS y sus asociados trabajaron juntos en la respuesta y se lanzaron a la carrera por encontrar una vacuna, siendo una herramienta nueva y esencial para poner fin a la COVID-19. La disponibilidad de vacunas seguras y eficaces supondrá un cambio radical, pero en el futuro próximo deberemos seguir llevando mascarilla, manteniendo una distancia de seguridad con las demás personas y evitando las aglomeraciones, sobre todo porque todavía desconocemos el grado en que las vacunas protegen no solo contra la enfermedad sino también contra la infección y la transmisión⁶.

El 31 de diciembre de 2020, la OMS dio luz verde a la inclusión en la Lista para uso en emergencias (EUL, por sus siglas en inglés) de la vacuna de Pfizer contra la COVID-19 (BNT162b2). Al 18 de febrero de 2021, había ya al menos siete

vacunas distintas que los países han empezado a administrar en tres plataformas, concediendo prioridad en todos los casos a las personas vulnerables⁶.

El fundamento de la vacunación es proporcionar a todas las personas vacunadas, protección contra el virus SARS-CoV-2, exponiendo al sistema inmunológico a proteínas estructurales del virus que provocarán una respuesta, que se logra mediante la administración de proteínas víricas recombinantes (proteína vacunas), o la información genética que codifica esas proteínas (ARN mensajero) que hará que las células de la persona vacunada produzcan las proteínas del virus (vacunas de ARNm), o utilizando otro virus alimentado en el que las proteínas del virus SARS-CoV-2 se han introducido (vacunas de vectores). Las dos primeras vacunas aprobadas son vacunas de ARNm, no contienen un virus vivo y no conllevan el riesgo de causar enfermedad en la persona vacunada.

Es importante destacar que las vacunas que se están aprobando actualmente han sido probadas en ensayos clínicos en todo el mundo y se consideran seguras⁶.

Los pacientes con hemofilia no corren mayor riesgo de contraer el virus y desarrollar COVID-19. Sin embargo, cuando desarrollan la enfermedad y requiere ingreso hospitalario, el manejo de las complicaciones, requerimiento de atención en UCI y ventilación son muy complejos. Aunque en los estudios clínicos recientes no han incluido pacientes con hemofilia o enfermedades hemorrágicas hereditarias, estos pacientes deben ser vacunados como todos los demás, con ciertas precauciones:

- Las personas con trastornos hemorrágicos no corren mayor riesgo de contraer COVID-19 o desarrollar una forma grave de la enfermedad, por lo que no se les considera un grupo prioritario para la vacunación. Serán vacunados con base al perfil de riesgo de la población general.
- Actualmente no existe ninguna razón para seleccionar un tipo particular de vacuna para pacientes con trastornos hemorrágicos.

Personas con trastornos hemorrágicos que estén contemplando terapia génica con virus adenovírus asociados (AAV) en el futuro o la ha recibido en el pasado, deben evitar futuras vacunas que utilicen AAV modificados, ya que este tipo de

virus se utiliza ampliamente como vector para tratamientos de terapia génica.

- La vacuna debe administrarse por vía intramuscular, utilizando de preferencia agujas de calibre 25-27. Debe aplicarse presión por 10 minutos en el lugar de la inyección y auto inspección/palpación del área de inyección varios minutos y 2-4 horas después vigilando que no haya hematoma tardío.

El dolor en el brazo puede durar 1 a 2 días después de la inyección, no debe ser alarmante a menos que empeore y se acompañe de aumento de volumen.

Cualquier evento adverso (por ejemplo, hematoma, reacción alérgica) debe ser informado al centro de tratamiento de hemofilia.

Pacientes con antecedentes de alergia reacciones a concentrados de factor de coagulación de vida media prolongada contenido de polietilenglicol (PEG) debe discutir la elección de la vacuna con su médico porque algunas vacunas contienen PEG como un excipiente.

- Es importante garantizar el acceso a las terapias hemostáticas antes de la vacunación en todas las personas con trastornos hemorrágicos
- Para pacientes con hemofilia grave / moderada o Enfermedad de von Willebrand (EvW) Tipo 3, la inyección debe administrarse después de una inyección de FVIII o FIX, o después de inyección que contiene factor de Willebrand, respectivamente.

No se ha demostrado que las vacunas condicionen formación de inhibidores de FVIII o FIX en pacientes con hemofilia.

Pacientes con hemofilia leve con niveles basales de FVIII o FIX por debajo del 10% también pueden necesitar tratamiento hemostático antes de la vacunación.

Para pacientes con un nivel basal de FVIII o FIX superior al 10%, no requieren precauciones hemostáticas. Del mismo modo, los pacientes que reciben emicizumab (con o sin inhibidor) se pueden vacunar por vía intramuscular sin protección hemostática adicional.

- No existen contraindicaciones específicas para la vacunación relacionada con complicaciones de la hemofilia y otros trastornos hemorrágicos o sus terapias, incluyendo tolerancia inmune o tratamiento de hepatitis C y VIH.

Sin embargo, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido y los

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han aconsejado precaución al usar la vacuna Pfizer/BioNTech en personas con historia de reacciones alérgicas importantes (anafilaxia).

- La vacunación no está contraindicada para pacientes que reciben inmunosupresión (esteroides, otros fármacos inmunosupresores), pero la respuesta inmune y protección contra la infección pueden ser reducida.
- Para los pacientes en un estudio clínico, se debe discutir la vacunación.
- Es importante que los centros de tratamiento de hemofilia tengan una estrecha colaboración con asociaciones de pacientes, a fin de contribuir a una vacunación eficaz programa.

La vacunación contra COVID-19 es un importante desafío de salud pública, incluso para la comunidad de pacientes con hemorragia hereditaria enfermedades. Es primordial garantizar una vacunación rápida y eficaz y establecer un programa de difusión con el objetivo de contar con el mayor número de pacientes informados en todo el mundo⁶.

Riesgos de adquirir SARS-CoV-2 y COVID-19 en pacientes con hemofilia

No se ha encontrado mayor susceptibilidad a la infección en pacientes inmunocompetentes con trastornos hemorrágicos. El SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de gotas de *flugge*, provenientes de personas infectadas. Estas gotas entran en el tracto respiratorio superior, donde establecen una infección.

Riesgos si se tiene infección por SARS-CoV-2 y un trastorno hemorrágico

La infección por coronavirus implica una reacción inflamatoria multiorgánica, con daño al sistema microvascular condicionando activación anormal del sistema de coagulación, provocando vasculitis a nivel de pequeños vasos y microtrombosis extensa. Se sugiere que existe interacción entre el SARS-CoV-2, el sistema de coagulación y la fibrinólisis, con un mecanismo molecular complejo^{1,2}.

- Se recomienda evaluación estrecha de la coagulación con monitoreo de estudios habituales, incluyendo: tiempo de protrombina (TP), índice internacional normalizado, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), fibrinógeno, dímero D (DD), tomando en cuenta que trastornos hemorrágicos hereditarios incrementan el riesgo de

sangrado como hemofilia, hipofibrinogenemia, alteraciones en la función plaquetaria, etc., así como trastornos adquiridos que reducen los factores de la coagulación, hipofibrinólisis y trombocitopenia.

- Se requiere investigación de historia de consumo de anticoagulantes orales o sistémicos, fármacos antiplaquetarios, antecedente de bronquiectasias, úlcera péptica, cirrosis hepática, hemorroides, antecedente de trauma severo o cirugía en las últimas 24 horas.
- Investigar alteraciones protrombóticas coexistentes: deficiencia de antitrombina III, proteína C o S, diabetes *mellitus*, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípidos, vasculitis sistémica, trombosis venosa, trombosis cerebral, embolismo arterial, infarto miocárdico⁷.
- Con base en un consenso de expertos en China, en el cual se evaluó a pacientes con COVID-19 severa y sus manifestaciones hemorrágicas, en general se recomendó lo siguiente:
 - TP o TTPa prolongado más de 1.5 veces el valor normal: administrar plasma fresco congelado 15 a 30 ml/kg, con monitoreo para determinar dosis adicionales.
 - Si el paciente tiene sobrecarga de volumen se puede suplementar con concentrado de complejo protrombínico.
 - Si el fibrinógeno es menor a 1.5 g/l, administrar crioprecipitados (10 ml/kg) o fibrinógeno humano (30-50 mg/kg), con monitoreo de niveles plasmáticos de fibrinógeno para alcanzar por lo menos 1.5 g/l y valorar dosis adicionales.
 - Trasfusión de plaquetas:
 - Pacientes con COVID-19 severa sin sangrado y plaquetas < 20x10⁹/l
 - Pacientes que requieren punción lumbar y tienen cifra de plaquetas < 50x10⁹/l³.

Hay posibilidad de hemorragia pulmonar debida al grave daño que causa el SARS-CoV-2 y al incremento de la presión sanguínea en el cerebro producida por tos intensa y constante, que también podrían provocar una hemorragia. Se han reportado casos con pruebas que apoyan lo anterior².

Acceso al tratamiento en hemofilia congénita durante la pandemia por COVID-19

Una de las principales preocupaciones y prioridades es el acceso al tratamiento de la hemofilia. La

entrega de terapias de reemplazo por medio de farmacias, hospitales o programas de entrega a domicilio pueden ser impactadas. La situación es y será totalmente diferente para los diferentes países desarrollados y en desarrollo².

En nuestro país, como iniciativa del Gobierno y la Secretaría de Hacienda y Crédito Público, previo a la pandemia se dio lugar a una estrategia para garantizar la compra y distribución de factores de coagulación a todos los Pch, con asesoría por parte de un grupo de médicos con experiencia clínica en hemofilia, representativo de cada institución, concretándose importantes logros, de los cuales destaca lo siguiente:

- Garantizar el acceso al tratamiento a todo Pch, independientemente de su edad, niños y adultos, e independientemente del sistema de seguridad social con el que cuente.
- Compra consolidada de factores de coagulación y nuevas moléculas para el tratamiento de la hemofilia hereditaria, incluyendo: a) factores VIII y IX derivados plasmáticos y recombinantes (3.^a y 4.^a generación) y factor VIII provisto de factor de von Willebrand, b) factores puente (FVIIa activado recombinante y concentrado de complejo protrombínico activado), y c) emicizumab como terapia innovadora.
- Servicios adicionales garantizados que incluyen: a) registro médico de Pch en todo México, b) seguimiento y monitoreo de inhibidor y estudio genético a una muestra representativa de pacientes, c) manejo y seguimiento integral, y d) entrega domiciliaria.
- Realización del protocolo intersectorial o interinstitucional, para el manejo del Pch.

Aunque esta estrategia se planteó y ejecutó previo a la pandemia, no hay al momento indicación o justificación para su no continuación. Por el contrario, la puesta en marcha de los acuerdos y logros favorecerá en gran medida la adherencia al tratamiento adecuado, garantizando con ello el acceso pleno y adecuado a todo Pch, sobre todo con la puesta en marcha de manera masiva de la entrega domiciliaria, indispensable durante la contingencia por COVID-19.

Seguridad de los productos (FVIII y FIX derivados plasmáticos)

Una de las cuestiones que ha causado incertidumbre es la seguridad respecto al uso de terapia de reemplazo de factor VIII y IX durante la pandemia por COVID-19, particularmente de los productos derivados

del plasma. Ante esto, organismos internacionales han emitido recomendaciones al respecto, como la FMH:

- Para las Pch que estén utilizando productos recombinantes estándar o de vida media prolongada, así como terapia con FEIBA[®], rFVIIa o emicizumab, no hay motivo para modificar sus regímenes de tratamiento.
- Actualmente no se aprecia que pueda haber escasez en la producción de productos, problemas de fabricación o en sus cadenas de suministro.
- Los pacientes que reciben envío domiciliario solo tienen que revisar con su centro de tratamiento los tiempos de entrega y enviar solo el producto requerido usualmente por el paciente.
- Es importante hacer saber a los pacientes que los procesos de inactivación viral por los cuales pasan todos los productos derivados del plasma son suficientes para destruir virus con envoltura lipídica como el SARS-CoV-2.
- No existe razón para hacer un cambio de producto, por lo que no se recomienda hacerlo.
- Hasta ahora no se han detectado situaciones especiales en la cadena de suministro de productos derivados de plasma. Sin embargo, lo que sí preocupa es un decremento en la recogida de plasma al inicio de los procesos de producción. La donación de sangre y plasma ha disminuido de manera significativa desde el inicio de la pandemia, por lo que es indispensable el apoyo para los actuales y futuros donantes.
- La donación de plasma sigue siendo un proceso seguro, por lo que hay que incentivar a la población a continuar las donaciones.
- Se recomienda a todos los centros de donación sanguínea que sigan las directrices y diferimientos especiales relacionados con el SARS-CoV-2 para seguridad del personal y de los donadores.
- En el caso de Pch que no tengan acceso al tratamiento con factores recombinantes y/o derivados de plasma y que reciben tratamiento con hemoderivados no inactivados viralmente (crioprecipitados, plasma) se debe valorar el riesgo/beneficio sobre el episodio hemorrágico y el riesgo residual de contraer una infección².

Profilaxis en niños con hemofilia en la contingencia por COVID

El tratamiento de elección para los pacientes con hemofilia A o B grave, o moderada con fenotipo grave,

y sin inhibidores de alta respuesta debe ser la profilaxis con administración de factores de coagulación deficiente, que tiene como objetivo prevenir hemorragias y daño articular. Esta premisa no sufre ningún cambio con la pandemia por COVID²⁻⁴.

- El esquema de profilaxis recomendado es el canadiense (por escalonamiento) o bien dosis media a alta (dosis plenas) con base en la capacidad de cada centro.
- Los esquemas de profilaxis deben ser continuados en pacientes que ya los recibían y se deben evitar retrasos en el tratamiento en caso de presentar alguna hemorragia.
- En pacientes no tratados se deben implementar esquemas de profilaxis a pesar de la pandemia, lo cual evitará la presencia de hemorragias que puedan requerir tratamiento intrahospitalario, con el consecuente riesgo de contagio de SARS-CoV-2.
- Se recomienda el uso de esquema de profilaxis de dosis media a alta, si los recursos del centro lo permiten, correspondiendo la dosis de 25-40 UI/kg 3 veces por semana en hemofilia A, y en hemofilia B 2 veces por semana.
- Se recomienda incrementar de forma escalonada la dosis en caso de haber inicio con dosis bajas (25 UI/kg), o en caso de iniciar el esquema de profilaxis primaria escalonado, en donde la dosis inicial de factor VIII para hemofilia A es de 50 UI/kg 1 vez a la semana, con incremento en caso de presentar algún evento hemorrágico espontáneo en articulación grande o hematoma muscular que provoque pérdida de la función, debiéndose escalar a 30 UI/kg 2 veces a la semana, y en caso de requerir escalonamiento por criterio antes descrito se aumentará a 25 UI/kg 3 veces a la semana; en caso de requerirse, continuar con incrementos en la dosis establecida de 5 UI/kg manteniendo la frecuencia de 3 veces por semana.
- El esquema de profilaxis primaria escalonado en hemofilia B es iniciar con factor IX a una dosis de 30 UI/kg 1 vez a la semana. Ante presencia de evento hemorrágico espontáneo en articulación grande o hematoma muscular que provoque pérdida de la función, se debe escalar a 25 UI/kg 2 veces a la semana y en caso necesario puede continuarse con incrementos de 5 UI/kg 3 veces a la semana.
- Si la profilaxis ya fue iniciada, se recomienda no realizar cambio de producto, debido a la dificultad de realizar un adecuado seguimiento durante la transición debido a la pandemia.

- Los pacientes pueden continuar su seguimiento en su centro de tratamiento utilizando la telemedicina y medios de comunicación electrónica.
- En caso de contagio por COVID-19 se debe dar aviso al centro de hemofilia tratante de forma inmediata y mantener comunicación estrecha.
- Aunque en pacientes pediátricos la COVID-19 frecuentemente tiene una evolución favorable, en caso de hospitalización por COVID-19 se debe dar aviso al centro de hemofilia tratante, para valorar aumento de dosis para prevenir hemorragias graves ocasionadas por el SARS-CoV-2.
- Se debe mantener la actividad física en casa, ejercicios de fortalecimiento muscular, para evitar deterioro de la movilidad articular y pérdida de masa muscular. La autofisioterapia o por el cuidador primario está recomendada.
- Cada centro de tratamiento para pacientes hemofílicos definirá sus medidas de seguridad, las cuales deberán ser seguidas por pacientes y cuidadores de forma estricta^{2-4,8,9}.

Profilaxis en adultos con hemofilia en la contingencia por COVID-19

En el caso del adulto con hemofilia severa o moderada con fenotipo hemorrágico y en tratamiento profiláctico se han considerado las siguientes recomendaciones, algunas emitidas por la Federación Mundial de Hemofilia², y otras como punto de buena práctica ante la falta de evidencia disponible al momento:

- No modificar el esquema de profilaxis con concentrados de factores de coagulación (CFC) recombinantes o derivados plasmáticos, o con emicizumab si existe un adecuado control de los eventos hemorrágicos².
- No es necesario solicitar una mayor cantidad del factor utilizado regularmente, solo se sugiere unas pocas dosis extra en caso de alguna demora en el surtido de los CFC, ya sea vía domiciliaria o en hospital².
- En caso de hospitalización del Pch por COVID-19 se debe manejar en conjunto con la clínica de tratamiento para hemofilia o hematología².
- No se recomienda la aplicación de una dosis extra del CFC para la toma de muestras de hisopado orofaríngeo y/o nasofaríngeo. Se sugiere solo en casos de Pch en tratamiento a demanda.
- En caso de confirmación por COVID-19 y manejo ambulatorio se debe continuar el esquema de profilaxis habitual.

- En casos confirmados de COVID-19 y que ameritan manejo hospitalario se debe de ajustar el manejo profiláctico para garantizar niveles hemostásicos por arriba de los niveles habituales, como una medida preventiva de hemorragia pulmonar o a nivel cerebral por el incremento de presión intracraneal ocasionado por los accesos de tos³.
- Se recomienda iniciar con una mayor frecuencia de infusión, antes del incremento de la dosis por peso ideal del paciente
- Se deben evitar los antiinflamatorios no esteroideos. Se consideran seguros los inhibidores de la ciclooxygenasa 2 y los esteroides.
- Pch en profilaxis con emicizumab y COVID-19 ameritan una vigilancia estrecha debido a que se desconoce el riesgo de complicaciones trombóticas. No deben suspender el tratamiento y deben recibir una mayor vigilancia en caso de utilizar terapia hemostásica como el FEIBA® para el caso de pacientes con inhibidor²⁻⁴.

Tratamiento y profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibidor

- Si se diagnostica COVID-19 en Pch e inhibidor de alta respuesta, debe continuarse la profilaxis con terapia de reemplazo de factor.
- El riesgo de complicaciones trombóticas con terapias sin factor de reemplazo, entre ellas el emicizumab u otros agentes experimentales (p. ej., fitusirán, anti-IFVT [trombosis venosa iliofemoral]) se desconoce en casos de COVID-19.
- Es importante continuar monitoreando a los pacientes para evitar trombosis, misma que se ha enfrentado en la conjunción de condiciones protrombóticas, en donde el sistema de coagulación se activa, como en el caso de una infección sistémica con daño multiorgánico, de modo que será esencial mantenerse en contacto con el hospital en el que se encuentre el paciente, así como con los fabricantes de estos productos, a fin de lograr una mejor comprensión de cómo proporcionar tratamiento a estos pacientes¹⁻³.

Tratamiento de inmunotolerancia en hemofilia durante la pandemia de COVID-19

La FMH ha recomendado a las Pch no acudir al hospital a menos que hubiera sangrado, así como continuar con los regímenes de tratamiento

establecidos y tener una adecuada adherencia al tratamiento, y el tratamiento de inducción a la tolerancia inmune (ITI) no es la excepción¹. Para el seguimiento médico, en este periodo de pandemia se recomienda:

- Contactar a los pacientes en ITI por vía telefónica, verificar el suministro del medicamento, datos sobre infusiones y hemorragias, así como seguimiento de situaciones agudas.
- Se debe verificar el suministro puntual del tratamiento establecido para y los posibles signos de trombosis^{8,10}.
- La detección temprana de la infección por SARS-CoV-2 en los Pch es esencial para un manejo adecuado, dado que la interpretación de las pruebas de laboratorio puede ser complicada en este grupo de pacientes y la evaluación del riesgo de hemorragia/trombosis es difícil durante la COVID-19.
- Se recomienda, de haber riesgo de trombosis, suspender otros factores de riesgo como ocurre en la inmunotolerancia al exponer al paciente a dosis altas de concentrados de factor, profilaxis con emicizumab o fitusirán, e iniciar tratamiento con concentrados de factor (en profilaxis) o agentes de puenteo (según el nivel de inhibidor), siempre previo a procedimientos invasivos, así como, de manera simultánea, iniciar anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular (HBPM)^{2,11}.

Manejo de emicizumab y el riesgo protrombótico agregado en el caso de infección por SARS-CoV-2

Dentro del arsenal de tratamiento de los Pch se encuentra el emicizumab, que es un anticuerpo monoclonal IgG4, biespecífico, asimétrico, que «imita la función» del FVIII¹². No existen lineamientos específicos en pacientes con COVID y empleo de este fármaco. Sin embargo, se sugieren las siguientes recomendaciones:

- En individuos con hemofilia A que reciben emicizumab se desconoce la interacción del fármaco con la coagulopatía asociada a la COVID-19² y se recomienda una estrecha monitorización de eventos trombóticos; la actividad del anticuerpo depende de la cantidad de FIXa y se desconoce la cantidad que pueda encontrarse en distintos tipos de lesión tisular^{13,14}.

- La profilaxis con emicizumab en el contexto de pacientes con hemofilia A sin inhibidores debe mantenerse durante la contingencia si no hay datos de infección; en caso de infección podrá considerarse la modificación o el uso concomitante de concentrados de factor VIII y manejo con anticoagulación en los casos pertinentes. Se debe informar al equipo multidisciplinario de atención de las modificaciones en las pruebas de coagulación asociadas con el empleo del emicizumab¹⁵.
- Es recomendable para el empleo de tromboprofilaxis con HBPM tener una corrección de la actividad de FVIII al 30% (valle) y picos que no excedan el 50%.
- En niños con uso de emicizumab e infección que no requieren hospitalización (enfermedad leve) no se recomienda la anticoagulación, la cual se reservará para aquellos con DD significativamente elevado, con enfermedad moderada-grave y con factores protrombóticos asociados^{16,17}.
- En los pacientes que se encuentren en la unidad de terapias intensivas y con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda debe considerarse el empleo concomitante de FVIII y mantener concentraciones de FVIII entre el 50 y el 100%⁹.
- En el caso de los pacientes con inhibidor de alta respuesta, no existe literatura médica que emita una recomendación específica. Se puede continuar con la profilaxis y monitorizar eventos trombóticos adversos.
- Debe tenerse en cuenta la vida media prolongada del emicizumab (de más de 30 días) para la monitorización y registro de eventos adversos¹³, así como para el reinicio en caso de omisión de dosis previa.
- En los casos en que sea necesario el uso de «agentes puente» debe considerarse el incremento en el riesgo de trombosis en el caso de empleo concomitante con concentrado de complejo protrombínico, en quienes se ha observado el desarrollo de microangiopatía trombótica^{14,18}.

Manejo de comorbilidades del paciente con hemofilia (obesidad, diabetes, hipertensión) que aumentan el riesgo de gravedad en caso de infección por SARS-CoV-2

Las Pch han alcanzado una mejor calidad de vida gracias a los nuevos medicamentos sustitutivos, por

Tabla 1. Interpretación y monitoreo de parámetros de la coagulación en pacientes con hemofilia y enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)

Interpretación y monitoreo de parámetros de la coagulación en pacientes con hemofilia y COVID-19		
	Pacientes sin hemofilia	Pacientes con hemofilia
TP	Normal/prolongado	Normal/prolongado
TTPa	Normal/prolongado	Prolongado en hemofilia A o B Normal si el FVIII-FIX>30-40% Acortado en pacientes con emicizumab
Plaquetas	Normal/disminuidas	Normal/disminuidas
Fibrinógeno	Incrementado	Incrementado
Dímero D	Incrementado	Incrementado (de acuerdo con la severidad) No se afecta de manera intrínseca por tratamiento con concentrados de factor o emicizumab. Incrementa en caso de sangrado, uso de agentes puente (FEIBA®)

TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

ser más seguros y efectivos, evitando o disminuyendo los eventos hemorrágicos. Esto ha permitido que un número importante de Pch sean longevos, mayores de 60 años de edad y, por ende, tener las comorbilidades propias de la edad, siendo las más comunes, como en la población general: sedentarismo (con o sin artropatía hemofílica), aterosclerosis, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, fibrilación auricular (FA) y obesidad. Por esta razón, cerca de un 38% de las Pch cursan con cardiopatía isquémica. De tal manera que tienen los mismos riesgos de adquirir la COVID-19 y de tener las mismas complicaciones trombóticas. Por tal razón es necesario valorar el uso de anticoagulante como se hace en las enfermedades cardíacas. En ese sentido se recomienda:

- Aplicar tromboprofilaxis en Pch en la FA no valvular o valvular.
- El uso de los antiagregantes plaquetarios en Pch con cardiopatía isquémica, como ácido acetilsalicílico o clopidogrel.
- Para el uso de estos medicamentos se deben mantener niveles adecuados de FVIII o FIX, como promedio un 60% de actividad en el tratamiento con dosis terapéuticas, o mantener un nivel mínimo del 5% de actividad en la profilaxis.

Tabla 2. Propuesta de manejo en pacientes pediátricos con hemofilia A o B y COVID-19, con concentrados de coagulación que requieran tromboprofilaxis o terapia antitrombótica con enoxaparina

Propuesta de manejo en pacientes pediátricos con hemofilia A o B y COVID-19, con concentrados de coagulación que requieran tromboprofilaxis o terapia antitrombótica con enoxaparina			
		Concentrados de FVIII y FIX	Tromboprofilaxis con enoxaparina
Paciente externo	En casa	Profilaxis regular a dosis habituales	No requiere tratamiento, a menos que tuviera tromboprofilaxis previamente
Paciente hospitalizado	Infeción moderada con factor de riesgo adicional, cardiopatía, síndrome inflamatorio multisistémico o Kawasaki <i>like</i>	FVIII: > 30%* FIX: > 30%*	Enoxaparina 0.5 mg/kg/do cada 12 h. Monitoreo con anti-Xa
Paciente en UTI	Síndrome de dificultad respiratoria, estado de choque, sepsis	FVIII: 50-100% FIX: 50-80%	Enoxaparina 0.5 mg/kg/do cada 12 h. Monitoreo con Anti-Xa
	Paciente que continúa con estado de choque y mala evolución clínica, tromboembolia pulmonar o trombosis en cualquier sitio documentada	FVIII: 50-100% FIX: 50-80%	Enoxaparina 1mg/kg/dosis cada 12 h Monitoreo con anti-Xa

*Siempre y cuando no se realicen gasometrías venosas.

UTI: unidad de terapia intensiva.

- La dosis de factor VIII o IX dependerá de si la hemofilia es leve, moderada o severa.
- Las personas con hipertensión no deben suspender su medicación. La evidencia actual no respalda los cambios en el manejo de la hipertensión^{19,20}.

La infección por SARS-CoV-2 es altamente trombogénica, debido al daño endotelial severo que se presenta en la fase I y II de la enfermedad. Esta infección provoca la generación de grandes cantidades de fibrina y, por ende, trombosis. La afección principal es a nivel pulmonar, pero también involucra al corazón, riñones, cerebro y piel. En PCH más COVID-19 no hay experiencia del uso de anticoagulantes en estos casos, pero es importante valorar las comorbilidades del paciente para valorar la aplicación de estos medicamentos, claro está, bajo estrictas medidas de vigilancia y monitoreo para evitar eventos hemorrágicos¹⁹⁻²¹.

En caso de una PCH más SARS-CoV-2, sepsis y coagulación intravascular diseminada (CID), cambiará totalmente el escenario terapéutico y pronóstico, desde el punto de vista hemostásico.

Los factores de riesgo incluyen otras enfermedades sistémicas, como hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares e inmunosupresión y obesidad, en quienes se recomienda:

Anticoagulación en pacientes con hemofilia y sospecha o confirmación de COVID-19

- Los anticoagulantes pueden considerarse según los protocolos de tratamiento recomendados.

- Los anticoagulantes (p. ej., HBPM) se recomiendan como parte de los protocolos de tratamiento para pacientes con DD elevados e infección grave. El uso de anticoagulantes debe ir acompañado de una terapia de reemplazo de factor.
- En caso de que ocurra un evento trombótico en un PCH, es importante un informe detallado (incluido el estado COVID, evaluaciones de laboratorio, imágenes, terapia de reemplazo).
- El riesgo de complicaciones trombóticas para los PCH que actualmente son tratados con terapias de reemplazo no factoriales que incluyen emicizumab u otros agentes de investigación (p. ej., fitusirán, anti inhibidor de la vía del factor tisular) se desconoce en presencia de infección por COVID-19.

Anticoagulación en pacientes pediátricos con hemofilia y COVID-19

Al igual que ocurre en el adulto, los PCH y COVID-19 en edad pediátrica pueden desarrollar eventos tromboembólicos, aunque la incidencia es muy baja y no se ha reportado evidencia de incremento en el riesgo protrombótico por padecer hemofilia, ni tampoco un factor protector. Las trombosis venosas representan el mayor porcentaje en relación con las arteriales y los factores de riesgo relacionados para esta población específica son obesidad, inmovilidad, accesos vasculares, estado proinflamatorio y/o hipercoagulabilidad derivado de la presentación clínica de

COVID-19. Como ocurre en el paciente pediátrico que no presenta hemofilia, es importante la valoración clínica e identificación temprana de pacientes con riesgo de complicaciones o de evolución hacia la gravedad. En todo momento el Pch debe continuar la profilaxis y el monitoreo de parámetros de laboratorio (Tablas 1 y 2).

En caso de que el paciente requiera tromboprofilaxis se prefiere el uso de HBPM (enoxaparina), debido a su facilidad de prescripción, la dosis es de 0.5 mg cada 12 h y el tiempo recomendado es de 7 días o hasta que el paciente corrija su estado de hipercoagulabilidad, para lo cual se monitorearán TP, TTPa, fibrinógeno, antitrombina III y DD preferentemente 2 veces por semana. Si el paciente tiene evolución desfavorable, hay sospecha de tromboembolia pulmonar o en cualquier otro territorio la dosis será terapéutica 1 mg/kg/dosis cada 12 h y el tiempo va de 3 a 6 meses de anticoagulación²²⁻²⁴.

Manejo del paciente con hemofilia hospitalizado por COVID-19 (procedimientos invasivos)

- Buena comunicación entre el hospital al que ingresa el paciente y el centro de tratamiento.
- Hacer arreglos para la terapia de reemplazo/garantizar el acceso venoso.
- Se sugiere continuar la terapia profiláctica y mantener niveles más altos de factor de coagulación para prevenir hemorragia pulmonar por el daño potencialmente grave causado por el SARS-CoV-2.
- Informar al equipo si el paciente recibiera tratamiento con emicizumab (debido al riesgo de manejo inadecuado y de malinterpretación de los análisis de laboratorio hemostásicos por parte de profesionales de la salud no familiarizados con este fármaco).
- Informar si el paciente forma parte de un tratamiento experimental en curso con agentes reequilibrantes (anti-IFVT y fitusirán) y si tuviera riesgo de trombosis o de otros desequilibrios del sistema de coagulación, o si se hubiera sometido recientemente a un tratamiento de terapia génica. De ser así, establecer comunicación con el centro de atención.
- Tan pronto como un Pch ingresa en el hospital, es esencial que el personal esté informado sobre su enfermedad hemorrágica, independientemente de su gravedad.
- Se recomienda el uso de alertas electrónicas y el paciente debe mostrar su tarjeta de identificación de hemofilia al ingreso. Idealmente y si es logísticamente posible, los Pch deben remitirse al hospital donde se encuentra su clínica de hemofilia.
- Se sugiere que el Pch puede tener un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones hemorrágicas pulmonares o del sistema nervioso central seguidas de los accesos de tos o del proceso inflamatorio a nivel de las mucosas que los lleven a requerir atención hospitalaria de urgencia.
- Los criterios de admisión y hospitalización no son diferentes para los Pch en comparación con los pacientes no hemofílicos.
- Se recomienda el siguiente protocolo que realizar al ingreso del paciente:
 - Biometría hemática completa, prueba de reacción en cadena de la polimerasa, hemograma completo, función renal, electrolitos, TTPa, TP, fibrinógeno, DD, FVIII o FIX (de acuerdo con el caso), detección de inhibidores, niveles de ferritina y troponina.
 - Monitoreo de inhibidores, ya que durante la COVID-19 puede haber desarrollo o reactivación de estos y deberán ser tratados como lo marcan las guías.
 - La radiografía de tórax es la herramienta de imagen inicial elegida. La tomografía computarizada del tórax puede usarse para evaluar mejor la extensión de la enfermedad, identificar complicaciones y monitorear la respuesta al tratamiento.
 - Electrocardiograma para descartar cualquier enfermedad cardiaca subyacente y medir el intervalo QTc si se considera el tratamiento con hidroxicloroquina.
 - La confirmación del diagnóstico se basa en una búsqueda de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para SARS-CoV-2 en un hisopo nasal profundo, sin que se justifique ninguna medida de precaución hemostásica especial.
- Los Pch no deben de someterse a la toma de gases arteriales sin tratamiento sustitutivo de FVIII o FIX.
- La tromboprofilaxis con HBPM no está contraindicada, pero requiere la corrección concomitante con FVIII o FIX para mantener niveles de actividad del 30% sin superar picos del 50%.

- Los pacientes sometidos a posición prona corren riesgo de desarrollar neuropatía por atrapamiento del nervio femoral si se tiene el antecedente de artropatía severa.
- Los pacientes con trastornos hemorrágicos de todas las severidades y COVID-19 deberían ser elegibles para todas las terapias disponibles que fuesen necesarias según su condición (p. ej., soporte de ventilación, oxigenación por membrana extracorpórea [ECMO], hemofiltración).
- Durante la ECMO puede generarse una deficiencia adquirida de FvW.
- Tener hemofilia no debe excluir a las personas del tratamiento invasivo de COVID-19 (intubación endotraqueal, ventilación mecánica y aspiración endotraqueal)²⁻⁴.

Monitorización del paciente con hemofilia sospechoso, confirmado o post-COVID-19

- Todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 deben tener las siguientes pruebas como estudio inicial y luego realizarse cada dos días: DD, TP, TTPa, fibrinógeno y biometría hemática^{2,27}.
- Se debe ser consciente de que algunos estudios de coagulación, como el TTPa, que se utiliza con frecuencia para el diagnóstico y la vigilancia de pacientes con CID, sobrevaloran la coagulación en pacientes que reciben emicizumab y, por ende, podrían ocultar una coagulopatía^{2,4}.
- En la monitorización por laboratorio de un Pch se debe tener precaución en la interpretación del estudio TTPa, ya que este puede estar alterado por la misma enfermedad de hemofilia, así como por la coagulopatía desarrollada por la COVID-19.
- Es importante que los pacientes permanezcan en estrecho contacto con su centro de tratamiento de hemofilia.
- Quienes se autoadministren tratamiento en el hogar deberían mantener un registro de su inventario y contar con algunas dosis extras, de ser posible, en caso de retrasos o alteraciones en las entregas. El objetivo es minimizar las visitas al hospital o al centro de tratamiento de hemofilia en la medida de lo posible⁴.
- El monitoreo del Pch en su etapa posterior a la infección por SARS-CoV-2 incluye el aislamiento adecuado, cita de seguimiento del equipo médico encargado del tratamiento de la COVID-19, así como vigilancia estrecha por el personal

médico encargado del tratamiento de la hemofilia y lo más importante, continuar con el manejo establecido para la hemofilia que el paciente ya tenía previo a la COVID-19²⁻⁴.

Cirugías electivas en el paciente con hemofilia y secuelas musculoesqueléticas

Se recomienda posponer las cirugías electivas en áreas donde los hospitales necesitan conservar los recursos para la avalancha abrumadora de pacientes con COVID-19².

Telemedicina para hemofilia en la era COVID-19

La creciente contención y movilización de hospitales para tratar a pacientes infectados con SARS-CoV-2 en todo el mundo ha provocado que el acceso a los centros de tratamiento para hemofilia sea difícil, y en algunos casos, imposible¹. La necesidad de seguir en contacto continuo con los Pch ha instado a diseñar protocolos para facilitar el desarrollo y aplicación de los programas de telemedicina; el objetivo es mantener el acceso a los productos para el tratamiento de la hemofilia, continuar con el seguimiento médico especializado de atención integrada dentro de los centros de tratamiento de la hemofilia y evitar que los pacientes se trasladen a los hospitales para minimizar el riesgo de infección por SARS-CoV-2^{8,28}.

La telemedicina, definida como la provisión de servicios de atención médica a distancia²⁹, se vale de diversas herramientas como: la videoconferencia en vivo (sincrónica), generalmente un enlace audiovisual bidireccional entre un paciente y un profesional de la salud en diferentes ubicaciones; visitas de audio por medio de llamadas telefónicas, portales de pacientes y tecnologías de mensajería; herramientas de monitorización remota de pacientes; y tecnologías de almacenamiento y reenvío que recopilan imágenes y datos para ser transmitidos en un tiempo posterior (materiales educativos)³⁰. Todas estas herramientas permiten el monitoreo remoto de pacientes y su aplicación en la rutina hospitalaria permite a los pacientes abordar problemas de salud rápidamente y ofrece al personal médico un flujo continuo de datos de salud del paciente en tiempo real^{31,32}. Las posibles desventajas incluyen: la necesidad de capacitación técnica por parte del profesional sanitario y, en cierta medida, del paciente; el equipo necesario para realizar la televisita; y la imposibilidad de realizar un examen físico³³. Las inquietudes

planteadas con la telemedicina se han relacionado principalmente con la privacidad y la protección de datos debido al riesgo de divulgación involuntaria de información confidencial, por lo cual es importante que los médicos obtengan el consentimiento de los pacientes para la visita de telemedicina⁸.

En conclusión, consideramos que la telemedicina es una buena estrategia para controlar a los pacientes que, siguiendo las recomendaciones de la FMH, no deben asistir al hospital².

Educación médica continua y programas de investigación en hemofilia en el estado de pandemia por COVID-19

Los programas de investigación clínica se ven afectados negativamente por la pandemia, tanto en la iniciación como en la continuación de estudios clínicos. Actualmente no es posible iniciar nuevos estudios o reclutar nuevos pacientes, tanto por razones logísticas como de salud.

En la práctica, como consecuencia de estas grandes interrupciones, algunas terapias experimentales serán evaluadas con demoras, algunos ensayos clínicos pueden interrumpirse o detenerse, y la introducción de muchos tratamientos nuevos probablemente será pospuesta.

- Se aconseja a los investigadores que busquen orientación de los patrocinadores del estudio y los monitores médicos para los sujetos dentro de los programas de ensayos clínicos para estos agentes. Los pacientes deben informar a los proveedores de atención médica de que están en un estudio clínico y se recomienda consultar a su hematólogo.
- Para los pacientes que participan en un ensayo clínico de terapia génica, además de la precaución con respecto al riesgo de infección cuando están inmunodeprimidos, como se describe en Recomendaciones prácticas para personas con hemofilia, la suplementación a niveles más altos de factor de coagulación (p. ej., como si se tratara un trauma mayor) podría considerarse en aquellos que han tenido una respuesta subóptima a la terapia génica.
- La pandemia también puede traer como resultado la cancelación de muchas actividades educativas o de investigación planeadas para el año 2020 (reuniones de expertos y de consenso, congresos, capacitación de pacientes campamentos, grupos de apoyo comunitario, etc.) que son esenciales para avanzar en el conocimiento y cuidado

de la hemofilia en todo el mundo. Todas estas son oportunidades perdidas que pueden ser reactivadas si las tecnologías de comunicación permiten mantener interacciones entre las principales partes interesadas, no reemplazan la riqueza del ser humano en contacto directo. Sin embargo, los esfuerzos avanzan hacia la optimización de las reuniones virtuales, ya que la pandemia no desaparecerá pronto².

Conclusiones

Las consecuencias económicas y sociales de la pandemia serán importantes. Hoy es imposible evaluar el impacto económico para la hemofilia en todo el mundo, en términos de reembolso por tratamientos y apoyo financiero para centros de hemofilia, por lo que toda la comunidad debe prepararse para una situación financiera difícil. La situación actual nos exige estar atentos, ser proactivos en el monitoreo diario de la situación, anticipar a largo plazo una «nueva realidad», para trabajar en estrecha colaboración y ser innovadores. La comunidad médica y los pacientes han experimentado más de una crisis; esta es tan diferente como inesperada, pero todos podemos enfrentarla y aprender de ella con las lecciones necesarias. Una herramienta útil es el uso de la telemedicina con plataformas digitales y el apoyo de trabajo social y psicología para trabajar a distancia. Finalmente, también sería deseable emplear mecanismos de entrega de los productos para el tratamiento de la hemofilia en el domicilio de los pacientes, sin embargo, esto tendrá que evaluarlo específicamente cada centro e institución.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno con el tema de la publicación.

Financiamiento

Los autores declaran que no se recibió financiamiento ni patrocinio por ninguna organización o institución.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020;105(3):545-53.
2. COVID-19 (coronavirus disease 2019) pandemic caused by SARS-CoV-2: practical recommendations for people with hemophilia [Internet]. World Federation of Haemophilia; 21 de marzo de 2020. Disponible en: <https://news.wfh.org/covid-19-coronavirus-disease-2019-pandemic-caused-by-sars-cov-2-practical-recommendations-for-hemophilia-patients/>
3. Hermans C, Weill A, Pierce GF. The COVID-19 pandemic: New global challenges for the haemophilia community. *Haemophilia*. 2020;26(3):371-2.
4. Coppola A, Tagliaferri A, Rivolta GF, Quintavalle G, Franchini M. Confronting COVID-19: Issues in hemophilia and congenital bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(7):819-22.
5. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):700-4.
6. Guidance from the World Federation of Hemophilia (WFH), European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD), European Haemophilia Consortium (EHC), COVID-19 vaccination guidance for people with bleeding disorders. Dec 2020. Disponible en: <https://news.wfh.org/es/guia-de-vacunacion-contra-la-covid-19-para-personas-con-trastornos-de-la-coagulacion/>
7. Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z; People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine, Chinese Society on Thrombosis and Haemostasis. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res*. 2020;7(1):19.
8. Valentino LA, Skinner MW, Pipe SW. The role of telemedicine in the delivery of healthcare in the COVID19 pandemic. *Haemophilia*. 2020;26(5):e230-e231.
9. Hermans C, Lambert C, Sogorb A, Wittebole X, Belkhir L, Yombi JC. Inhospital management of persons with hemophilia and COVID19: Practical guidance. *Haemophilia*. 2020;26(5):768-72.
10. Álvarez-Román MT, García-Barcenilla S, Cebanu T, González-Zorrilla E, Butta NV, Fernández-Bello I, et al. Clinical trials and haemophilia during the COVID-19 pandemic: Madrid's experience. *Haemophilia*. 2020;26(5):e247-e249.
11. Álvarez Román MT, Butta Coll N, García Barcenilla S, Pérez González L, de la Plaza Collazo I, de la Corte Rodríguez H, et al. Registry of patients with congenital bleeding and COVID-19 in Madrid. *Haemophilia*. 2020;26(5):773-8.
12. Rodriguez MC, Valentino L. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia*. 2019;25(1):11-20.
13. Lenting P, Denis C, Christophe O. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017;130:2463-8.
14. Makris M, Iorio A, Lenting P. Emicizumab and thrombosis: The story so far. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1269-72.
15. Brophy DF, Martin EJ, Kuhn J. Use of global assays to monitor emicizumab prophylactic therapy in patients with haemophilia A with inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25(2):e121-e123.
16. Shen KL, Yang YH, Jiang RM, Wang TY, Zhao DC, Jiang Y, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed versión of the second edition). *World J Pediatr*. 2020;16(3):232-9.
17. Barnes G, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark N, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID 19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:72-81.
18. Oldenburg J, Mahlangu J, Kim B, Schmitt C, Callaghan M, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:809-18.
19. Mauser-Bunschoten EP, Van Deputte F, Schutgens RE. Comorbidity in the ageing haemophilia patients: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia*. 2009;15:853-63.
20. Manucci PM. Management of antithrombotic therapy for acute coronary syndromes and atrial fibrillation in patients with haemophilia. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:505-10.
21. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, Hew JZ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
22. Hennon R, Penque M, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23:101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232. Online ahead of print.
23. Howard SC, Yaish HM. Pediatric thromboembolism [Internet]. Medscape; 23 de mayo de 2019. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/959501-overview>
24. Liguoro I, Pilotto Ch, Bonnanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1029-46.
25. NIH COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
26. He Y, Lin Z, Tang D, Yang Y, Wang T, Yang M. Strategic plan for management of COVID-19 in pediatric hematology and oncology departments. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e359-e362.
27. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013 Feb 4. doi: 10.1111/jth.12155. Online ahead of print.
28. Álvarez-Román MA, De la Corte-Rodríguez H, Rodríguez-Merchán EC, Martín-Salces M, Rivas-Pollmar MI, Butta NV, et al. COVID-19 and telemedicine in hemophilia in a patient with severe hemophilia A and orthopedic surgery. *Haemophilia*. 2021;27(1):e137-e139.
29. Telemedicine: opportunities and developments in member states: report on the second Global survey on eHealth [Internet]. World Health Organization, Global observatory for eHealth series; 2010. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44497>
30. Almathami HKY, Win KT, Vlahu-Gjorgjevska E. Barriers and facilitators that influence telemedicine based, real-time, online consultation at patients' homes: Systematic literature review. *J Med Internet Res*. 2020;22(2):e16407.
31. Lurie N, Carr BG. The role of telehealth in the medical response to disasters. *JAMA Intern Med*. 2018;178(6):745-6.
32. Moazzami B, Razavi-Khorasani N, Dooghaie Moghadam A, Farokhi E, Rezaei N. COVID-19 and telemedicine: Immediate action required for maintaining healthcare providers well-being. *J Clin Virol*. 2020;126:104345.
33. Almathami HKY, Win KT, Vlahu-Gjorgjevska E. Barriers and facilitators that influence telemedicinebased, real-time, online consultation at patients' homes: Systematic literature review. *J Med Internet Res*. 2020;22(2):e16407.